

04.06.99

## 日 本 国 特 許 庁

PATENT OFFICE  
JAPANESE GOVERNMENT

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出 願 年 月 日  
Date of Application:

1998年 4月21日

REC'D 22 JUN 1999

WIPO PCT

出 願 番 号  
Application Number:

平成10年特許願第110887号

出 願 人  
Applicant (s):

帝人株式会社

09/446276

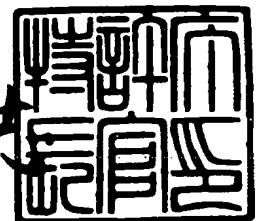
PRIORITY  
DOCUMENT

SUBMITTED OR TRANSMITTED IN  
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)

1999年 5月28日

特許庁長官  
Commissioner,  
Patent Office

伴佐山 建志



出証番号 出証特平11-3033524

【書類名】 特許願

【整理番号】 P31502

【提出日】 平成10年 4月21日

【あて先】 特許庁長官殿

【国際特許分類】 A61K 9/08

【発明の名称】 粘膜投与用医薬品組成物

【請求項の数】 23

【発明者】

【住所又は居所】 東京都日野市旭が丘4丁目3番2号 帝人株式会社 東京研究センター内

【氏名】 西部 義久

【発明者】

【住所又は居所】 東京都日野市旭が丘4丁目3番2号 帝人株式会社 東京研究センター内

【氏名】 木下 渉

【発明者】

【住所又は居所】 東京都日野市旭が丘4丁目3番2号 帝人株式会社 東京研究センター内

【氏名】 川辺 洋之

【特許出願人】

【識別番号】 000003001

【氏名又は名称】 帝人株式会社

【代表者】 安居 祥策

【代理人】

【識別番号】 100077263

【弁理士】

【氏名又は名称】 前田 純博

【手数料の表示】

【予納台帳番号】 010250

特平 10 - 110887

【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】

【物件名】 明細書 1

【物件名】 要約書 1

【包括委任状番号】 9701951

【プルーフの要否】 要

【書類名】 明細書

【発明の名称】 粘膜投与用医薬品組成物

【特許請求の範囲】

【請求項 1】 1 種以上の水不溶性物質および／または水難溶性物質、1 種以上の薬物を含んでなり浸透圧が 290 mOsm 未満であることを特徴とする粘膜投与用医薬品組成物。

【請求項 2】 浸透圧が 150 mOsm 以下である請求項 1 記載の粘膜投与用医薬品組成物。

【請求項 3】 浸透圧が 60 mOsm 以下である請求項 1 記載の粘膜投与用医薬品組成物。

【請求項 4】 浸透圧が 30 mOsm 以下である請求項 1 記載の粘膜投与用医薬品組成物。

【請求項 5】 浸透圧が 10 mOsm 以下である請求項 1 記載の粘膜投与用医薬品組成物。

【請求項 6】 さらに浸透圧調整剤を含有する請求項 1 から 5 のいずれか一項記載の粘膜投与用医薬品組成物。

【請求項 7】 該浸透圧調整剤が塩類である請求項 6 項記載の粘膜投与用医薬品組成物。

【請求項 8】 該浸透圧調整剤が塩化ナトリウムである請求項 7 項記載の粘膜投与用医薬品組成物。

【請求項 9】 該浸透圧調整剤が水溶性の糖類である請求項 6 項記載の粘膜投与用医薬品組成物。

【請求項 10】 該浸透圧調整剤がグルコースである請求項 9 項記載の粘膜投与用医薬品組成物。

【請求項 11】 水不溶性物質および／または水難溶性物質がセルロース類である請求項 1 から 10 のいずれか一項記載の粘膜投与用医薬品組成物。

【請求項 12】 該セルロース類が結晶セルロースである請求項 11 記載の粘膜投与用医薬品組成物。

【請求項 13】 さらに水溶性高分子物質を含む請求項 1 から 12 のいずれか一項記載の粘膜投与用医薬品組成物。

【請求項 14】 該水溶性高分子物質が、アルギン酸プロピレングリコール、ペクチン、低メトキシルペクチン、グアガム、アラビアゴム、カラギーナン、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、キサンタンガム、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、からなる群から選ばれる 1 種以上のものである請求項 13 記載の粘膜投与用医薬品組成物。

【請求項 15】 該水溶性高分子物質がカルボキシメチルセルロースナトリウムである請求項 14 記載の粘膜投与用医薬品組成物。

【請求項 16】 該水溶性高分子物質がキサンタンガムである請求項 14 記載の粘膜投与用医薬品組成物。

【請求項 17】 該水溶性高分子物質がヒドロキシプロピルメチルセルロースである請求項 14 記載の粘膜投与用医薬品組成物。

【請求項 18】 水不溶性物質および／または水難溶性物質と水溶性高分子の組み合わせが結晶セルロースカルメロースナトリウムを用いることを特徴とする請求項 13 記載の粘膜投与用医薬品組成物。

【請求項 19】 さらに界面活性剤を含有する請求項 1 から 18 のいずれか一項記載の粘膜投与用医薬品組成物。

【請求項 20】 該界面活性剤がポリソルベート 80 である請求項 19 記載の粘膜投与用医薬品組成物。

【請求項 21】 薬物が水溶性薬物である請求項 1 から 20 のいずれか一項記載の粘膜投与用医薬品組成物。

【請求項 22】 薬物が脂溶性薬物である請求項 1 から 20 のいずれか一項記載の粘膜投与用医薬品組成物。

【請求項 23】 粘膜が鼻粘膜である請求項 1 から 22 のいずれか一項記載の粘膜投与用医薬品組成物。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

本発明は、水不溶性および／または水難溶性物質と薬物と水性媒体からなり浸透圧が290mOsm未満であることを特徴とする、薬物療法に用いるための粘膜投与用医薬品組成物に関する。さらに詳しくは水不溶性および／または水難溶性物質と薬物と水性媒体からなり浸透圧が290mOsm未満である粘膜投与用医薬品組成物により、従来の粘膜投与用医薬品組成物より粘膜での血中移行性に優れた粘膜投与用医薬品組成物に関する。

【0002】

【従来の技術】

薬物治療方法として粘膜投与は、1. 鼻粘膜、口腔粘膜、膣粘膜等の局所の疾患に対し疾患部位に直接投薬できること、2. 鼻粘膜への点鼻剤や直腸粘膜への座剤の場合のように全身性の疾患に対し即効性が期待できること、3. 腸管粘膜をターゲットにした経口剤に代表されるように注射に比し投与が簡便であること、等の理由で有用な投与方法の一つとして認識されている。例えばアレルギー性鼻炎治療薬点鼻剤の場合上記1の理由により、疼痛改善用治療薬座剤の場合上記2の理由により粘膜投与用製剤が既に製品として上市されている。

【0003】

粘膜局所疾患に対する製剤では、例えばSaundersら (W092-14473号明細書) はアレルギー性鼻炎用の製剤として、Tippedaneを主薬とする懸濁液製剤を提供している。また、Helzner (W097-01337号明細書) らはアレルギー性鼻炎用の製剤として、抗ヒスタミン薬とステロイドと水からなる製剤を提供している。

【0004】

全身性疾患に対する製剤では、粘膜からの薬物吸収性を向上させるいくつかの方法が提供されている。例えば長田ら (特開昭63-303931号公報) は、成長ホルモン放出活性物質を速やかに効率よく鼻粘膜から血流中に吸収させる方法として、成長ホルモン放出活性物質を浸透圧比が1 (290 mOsm) 以下の溶液状態で鼻腔投与する方法を提供している。さらに大脇ら (特開昭60-123426号公報) はセクレ

チンを速やかに鼻粘膜から血流中に吸収させる方法として、セクレチンを浸透圧比が 1-5 (290-1450 mOsm) で pH が 2-5 の溶液として鼻腔投与する方法を提供している。さらに栗津ら (Pharm. Res. Vol. 10, No. 9, 1372-1377, 1993) は、顆粒球コロニー刺激因子を効率よく鼻粘膜から血中に吸収させる方法として、吸収促進剤として polyoxyethylene 9-lauryl ether を添加した液剤を鼻粘膜に投与する方法を提供している。

【0005】

【発明が解決しようとする課題】

しかしながら、これらの液剤は粘膜に投与した場合液だれが生じたり鼻粘膜の組織に充分量移行する前に繊毛輸送機能により即座に咽頭部へ製剤が流れてしまい、薬物を充分量血中へ移行させることが出来ていない。また吸収促進剤を用いる方法は鼻粘膜での吸収促進剤の刺激性が問題となっており未だ実用化されてはいない。

【0006】

そこで、粘膜に投与した場合に薬物を充分量粘膜から血中に移行させる粘膜投与用製剤の開発が強く望まれている。

【0007】

すなわち本発明の目的は、粘膜に投与した場合に血中への薬物の移行性に優れた粘膜投与用医薬品組成物を提供することにある。

【0008】

本発明者らは上記の課題を解決すべく鋭意検討した結果、水不溶性および／または水難溶性の物質を含み浸透圧を 290mOsm 未満とすることにより、従来の液剤よりも粘膜からの薬物の血中移行性に優れた粘膜投与用製剤を提供できることを見出して、本発明に到達したものである。

【0009】

製剤の浸透圧の調整による粘膜からの薬物吸収性の向上は、先の長田らあるいは大脇らの特許で開示され、また栗津ら (Pharm. Res. Vol. 10, No. 9, 1372-1377, 1993) の論文で報告されている。しかしながらこれらはいずれも水不溶性あるいは水難溶性物質が含まれていない水溶液製剤における現象であり、水不溶性

あるいは水難溶性物質が含まれていることが必須である本発明の製剤とは根本的に異なる。さらに長田らの特許では成長ホルモン放出促進物質が浸透圧比 1 (290 mOsm) 以下で、大脇らの特許ではセクレチンが浸透圧比 1 (290 mOsm) 以上、栗津らの論文では顆粒球コロニー刺激因子のラット鼻粘膜からの吸収が、浸透圧が 174 mOsm の場合より 285 mOsm の方が高いとされており、薬物に依らず吸収性を向上させる本発明を類推することが容易でないことを示唆している。また、これらの水溶液製剤における浸透圧調整による吸収性向上の程度は、等張製剤に比べて最大 3 倍程度であり、10～20 倍の本発明は驚くべきことである。

#### 【0010】

先の Saunders あるいは Helzner の特許では、水不溶性あるいは水難溶性物質を含む製剤が記載されている。しかしながら Saunders の特許では請求項中には製剤全体としての浸透圧の記載はなく、本文中に等張が好ましいとの記述があるのみであり、また Helzner の特許では製剤全体としての浸透圧の記載はなく、等張化剤の添加の記載があるのみであり、これらの特許から低浸透圧の場合に吸収性が劇的に向上することは全く予想し得ない。

#### 【0011】

低浸透圧性による、粘膜からの薬物吸収性向上効果が、水不溶性あるいは水難溶性物質が共存するときに劇的であることは驚くべきことである。つまり、低浸透圧とすることによる効果は、水溶液製剤で一部の薬物で認められるとの報告があるが、驚くべきことに水不溶性あるいは水難溶性の物質を添加することによりその効果が顕著に現れしかも薬物に依存しないことを見出した。

#### 【0012】

##### 【課題を解決するための手段】

すなわち本発明は、水不溶性あるいは水難溶性物質と薬物を含んでなり浸透圧が等張すなわち 290 mOsm より低い、従来の粘膜投与用医薬品組成物より粘膜での血中移行性が著しく高い、粘膜投与用医薬品組成物である。

#### 【0013】

##### 【発明の実施の形態】

本発明の薬物としてはいずれの薬物でも適用可能であるが、例えば催眠鎮静剤



用薬物、抗不安剤用薬物、抗てんかん剤用薬物、解熱鎮痛消炎剤用薬物、局所麻酔剤用薬物、鎮けい剤用薬物、強心剤用薬物、利尿剤用薬物、血管収縮剤用薬物、血管拡張剤用薬物、気管支拡張剤用薬物、消化性潰瘍用剤用、鎮痛剤用薬物、ホルモン剤用薬物、解毒剤用薬物、ワクチン類、抗生物質、化学療法剤用薬物、抗パーキンソン剤用薬物、精神神経用薬物、筋弛緩剤用薬物、不整脈用薬物、血圧降下剤用薬物、高脂血症用薬物、呼吸促進剤用薬物、去痰剤用薬物、整腸剤用薬物、ビタミン類、アレルギー用薬物が挙げられる。なかでも比較的脂溶性の高いものを好ましいものとして挙げることが出来、その具体例としては、脂溶性ビタミン類、ステロイド類、プロスタグランジン類をあげることができる。また水溶性の高いものでは分子量の高いものがより好ましく、具体例としては蛋白質類、ペプチド類をあげることができる。

【0014】

本発明で用いることができる、水不溶性あるいは水難溶性物質はいずれの物質でも良いが、好ましいものとしてセルロース類を挙げることができる。

【0015】

本発明における、水不溶性および／または水難溶性物質の濃度は0.3%w/w以上であることが好ましく、さらに好ましくは1%~10%w/wである。

【0016】

また、本発明においては水不溶性あるいは水難溶性物質と薬物の他に、さらに水溶性の高分子を添加することが好ましい。具体的には、アルギン酸プロピレングリコール、ペクチン、低メトキシルペクチン、グアガム、アラビアゴム、カラギーナン、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、キサンタンガム、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースを挙げることができ、なかでも好ましいものとしてカルボキシメチルセルロースナトリウム、キサンタンガム、ヒドロキシプロピルセルロースを挙げることができる。なお、これら水溶性高分子を添加する場合のそれらの濃度は、水不溶性および／または水難溶性物質に対して1%w/w~30%w/wが好ましい。

【0017】

本発明における製剤の浸透圧は290 mOsm未満であることが必須の条件であり、

好ましくは100 mOsm未満、より好ましくは30 mOsm未満、さらに好ましくは10 mOsm未満である。

【0018】

本発明においては特に浸透圧を調整するための物質（浸透圧調整剤）を添加する必要はないが、添加する場合はいずれの物質でも良く、具体例としては塩化ナトリウムのような塩類、グルコース等の水溶性の糖類を挙げることができ、なかでも好ましいものとして塩化ナトリウムのような塩類を挙げることができる。

【0019】

本発明において公知の界面活性剤を加えることができ具体例としてポリソルベート80モノステアリン酸グリセリン、ステアリン酸ポリオキシシル、ラウロマクロゴール、ソルビタンオレエート、ショ糖脂肪酸エステル等を挙げる事が出来る。

【0020】

本発明で使用する薬物の量は有効治療量であり、それぞれの薬物、疾患の種類や程度、患者の年齢や体重等に応じて決めることができる。通常それぞれの薬物が注射投与に用いられている量の同量から20倍量、より好ましくは同量から10倍量である。

【0021】

また本発明の薬物としては、0.01%w/w～1%w/wが好ましく、特に好ましくは0.05%w/w～0.5%w/wである。

【0022】

本発明の組成物には、製剤としての物性、外観、あるいは臭い等を改良するため、必要に応じて公知の防腐剤、pH調節剤、保存剤、緩衝剤、着色剤、矯臭剤等を添加してもよい。防腐剤としては例えば塩化ベンザルコニウムが、pH調整剤としては塩酸が、保存剤としては例えばアスコルビン酸等が、緩衝剤としてはクエン酸およびその塩類が、着色剤としては赤色2号が、矯臭剤としてはメントールが挙げられる。

【0023】

本発明を適用する粘膜はいずれの粘膜でも良い。具体例としては、腸管粘膜、

胃粘膜、鼻粘膜、気管・気管支・肺粘膜、口腔粘膜、直腸粘膜、膣粘膜等を挙げる事が出来、特に好ましい粘膜として鼻粘膜を挙げる事ができる。

【0024】

また、本発明の組成物は製剤として投与されるために適当な投与形態とされる。本発明における粘膜投与とは直接本発明の組成物が粘膜に投与されるもの以外にも胃、腸管粘膜に対する経口剤のように間接的なものも含まれる。この場合本発明の組成物は例えば胃溶あるいは腸溶カプセルに充填され、目的の粘膜部位で組成物が暴露されるような製剤となる。他の投与形態としては、直腸粘膜の場合には本発明を投与単位毎に充填したカプセルがありこれを座剤として投与する。口腔、鼻、膣粘膜の場合には本発明を投与単位毎に充填したスプレー型の容器があり、これを口腔、鼻、膣内に噴霧する。気管・気管支・肺粘膜の場合には本発明を充填した吸入型の容器があり、これを気管・気管支・肺に吸入させる。

【0025】

【発明の効果】

かくして本発明により、粘膜から血中への薬物の移行性に優れた粘膜投与用組成物が提供される。

このような本発明の粘膜投与用組成物により、従来よりも低い使用量あるいは少ない使用回数でも、従来と同様あるいはそれ以上の効果を発揮させることができる。これは副作用の低減にもつながる。

従って、本発明は、粘膜投与による薬物療法にとって、治療効果上および経済的效果上極めて高い意義がある。

【0026】

【実施例】

以下に本発明を実施例により説明する。

本発明において用いているフルオレセイン、カルボキシフルオレセインはそれぞれ脂溶性低分子薬物、水溶性低分子薬物のモデル薬物として一般に使われている物質である。フルオレセインは和光純薬社製、5-カルボキシフルオレセインはMolecular Probes社製、サケカルシトニンはBachem社製、結晶セルロースカルメロースナトリウムは旭化成社製のAvicel<sup>TM</sup> RC-591NF、Polysorbate 80は和光

純薬社製、塩化ベンザルコニウムはナカライテスク社製、グルコースは和光純薬社製、カルボキシメチルセルロースナトリウムは和光純薬社製のものをそれぞれ用いた。

【0027】

〔実施例1〕

下記の成分を含んでなるフルオレセイン粘膜投与用組成物を調製した。また、それぞれの製剤についてAdvanced Instruments, Inc.社製のMicro-Osmometer Model 3M0を用いて浸透圧を測定した。

【0028】

(組成物1)

フルオレセイン 0.1 % w/w

結晶セルロースカルメロースナトリウム 1.7 % w/w

Polysorbate 80 0.1 % w/w

塩化ベンザルコニウム 0.03 % w/w

浸透圧 5 mOsm

(組成物2)

フルオレセイン 0.1 % w/w

結晶セルロースカルメロースナトリウム 1.7 % w/w

Polysorbate 80 0.1 % w/w

塩化ベンザルコニウム 0.03 % w/w

塩化ナトリウム 0.08 % w/w

浸透圧 30 mOsm

(組成物3)

フルオレセイン 0.1 % w/w

結晶セルロースカルメロースナトリウム 1.7 % w/w

Polysorbate 80 0.1 % w/w

塩化ベンザルコニウム 0.03 % w/w

塩化ナトリウム 0.2 % w/w

浸透圧 72 mOsm

(組成物4)

フルオレセイン 0.1 % w/w

結晶セルロースカルメロースナトリウム 1.7 % w/w

Polysorbate 80 0.1 % w/w

塩化ベンザルコニウム 0.03 % w/w

塩化ナトリウム 0.4 % w/w

浸透圧 128 mOsm

(組成物5)

フルオレセイン 0.1 % w/w

結晶セルロースカルメロースナトリウム 1.7 % w/w

Polysorbate 80 0.1 % w/w

塩化ベンザルコニウム 0.03 % w/w

グルコース 0.5 % w/w

浸透圧 30 mOsm

(組成物6)

フルオレセイン 0.1 % w/w

結晶セルロースカルメロースナトリウム 1.7 % w/w

Polysorbate 80 0.1 % w/w

塩化ベンザルコニウム 0.03 % w/w

グルコース 1.2 % w/w

浸透圧 72 mOsm

(組成物7)

フルオレセイン 0.1 % w/w

結晶セルロースカルメロースナトリウム 1.7 % w/w

Polysorbate 80 0.1 % w/w

塩化ベンザルコニウム 0.03 % w/w

グルコース 2.1 % w/w

浸透圧 128 mOsm

(組成物8)

フルオレセイン 0.1 % w/w

結晶セルロースカルメロースナトリウム 0.1 % w/w

Polysorbate 80 0.1 % w/w

塩化ベンザルコニウム 0.03 % w/w

浸透圧 0 mOsm

(組成物9)

フルオレセイン 0.1 % w/w

結晶セルロースカルメロースナトリウム 0.5 % w/w

Polysorbate 80 0.1 % w/w

塩化ベンザルコニウム 0.03 % w/w

浸透圧 0 mOsm

(組成物10)

フルオレセイン 0.1 % w/w

結晶セルロースカルメロースナトリウム 3.0 % w/w

Polysorbate 80 0.1 % w/w

塩化ベンザルコニウム 0.03 % w/w

浸透圧 7 mOsm

【0029】

組成物1-10の鼻粘膜投与用組成物100mlを兎 (Japanese White, オス, 体重約3 kg) に市販懸濁液剤用投与器で片側鼻腔に噴霧した。投与5, 10, 15, 30, 60, 120分後に耳静脈より約0.5ml採血し血漿中フルオレセイン濃度をHPLCで定量した。噴霧120分後までの時間-濃度曲線より $AUC_{0-120min}$ を求め静注に対するBioavailability(B.A.)を算出した。噴霧120分後までの時間-濃度曲線より $AUC_{0-120min}$ を求め静注に対するBioavailability(B.A.)を算出した。兎3羽のBioavailabilityの平均値を表1に示す。

【0030】

〔比較例1〕

下記の成分を含んでなるフルオレセイン粘膜投与用組成物を調製した。また、それぞれの製剤についてAdvanced Instruments, Inc.社製のMicro-Osmometer Mo

del 3M0を用いて浸透圧を測定した。

【0031】

(組成物 1 1)

フルオレセイン 0.1 % w/w

結晶セルロースカルメロースナトリウム 1.7 % w/w

Polysorbate 80 0.1 % w/w

塩化ベンザルコニウム 0.03 % w/w

塩化ナトリウム 0.9 % w/w

浸透圧 290 mOsm

(組成物 1 2)

フルオレセイン 0.1 % w/w

結晶セルロースカルメロースナトリウム 1.7 % w/w

Polysorbate 80 0.1 % w/w

塩化ベンザルコニウム 0.03 % w/w

グルコース 5 % w/w

浸透圧 290 mOsm

(組成物 1 3)

フルオレセイン 0.1 % w/w

結晶セルロースカルメロースナトリウム 1.7 % w/w

Polysorbate 80 0.1 % w/w

塩化ベンザルコニウム 0.03 % w/w

グルコース 67 % w/w

浸透圧 4000 mOsm

(組成物 1 4)

フルオレセイン 0.1 % w/w

カルボキシメチルセルロースナトリウム 0.2 % w/w

Polysorbate 80 0.1 % w/w

塩化ベンザルコニウム 0.03 % w/w

浸透圧 5 mOsm

(組成物 15)

フルオレセイン 0.1 % w/w

カルボキシメチルセルロースナトリウム 0.2 % w/w

Polysorbate 80 0.1 % w/w

塩化ベンザルコニウム 0.03 % w/w

塩化ナトリウム 0.08 % w/w

浸透圧 30 mOsm

(組成物 16)

フルオレセイン 0.1 % w/w

カルボキシメチルセルロースナトリウム 0.2 % w/w

Polysorbate 80 0.1 % w/w

塩化ベンザルコニウム 0.03 % w/w

グルコース 0.5 % w/w

浸透圧 30 mOsm

【0032】

組成物11-16の鼻粘膜投与用組成物100mlを兎 (Japanese White, オス, 体重約 3kg) に市販懸濁液剤用投与器で片側鼻腔に噴霧した。投与5, 10, 15, 30, 60, 120分後に耳静脈より約0.5ml採血し血漿中フルオレセイン濃度をHPLCで定量した。噴霧120分後までの時間-濃度曲線より $AUC_{0-120min}$ を求め静注に対するBioavailability(B.A.)を算出した。噴霧120分後までの時間-濃度曲線より $AUC_{0-120min}$ を求め静注に対するBioavailability(B.A.)を算出した。兎3羽のBioavailabilityの平均値を表1に示す。

【0033】

〔実施例2〕

下記の成分を含んでなる5-カルボキシフルオレセイン粘膜投与用組成物を調製した。また、それぞれの製剤についてAdvanced Instruments, Inc.社製のMicro-Osmometer Model 3M0を用いて浸透圧を測定した。

【0034】

(組成物 17)



5-カルボキシフルオレセイン 0.1 % w/w

結晶セルロースカルメロースナトリウム 1.7 % w/w

Polysorbate 80 0.1 % w/w

塩化ベンザルコニウム 0.03 % w/w

浸透圧 6 mOsm

(組成物 18)

5-カルボキシフルオレセイン 0.1 % w/w

結晶セルロースカルメロースナトリウム 1.7 % w/w

Polysorbate 80 0.1 % w/w

塩化ベンザルコニウム 0.03 % w/w

グルコース 0.4 % w/w

浸透圧 30 mOsm

【0035】

組成物17-18の鼻粘膜投与用組成物100mlを兎 (Japanese White, オス, 体重約 3kg) に市販懸濁液剤用投与器で片側鼻腔に噴霧した。投与5, 10, 15, 30, 60, 120分後に耳静脈より約0.5ml採血し血漿中5-カルボキシフルオレセイン濃度をHPLCで定量した。噴霧120分後までの時間-濃度曲線より $AUC_{0-120min}$ を求め静注に対するBioavailability(B.A.)を算出した。噴霧120分後までの時間-濃度曲線より $AUC_{0-120min}$ を求め静注に対するBioavailability(B.A.)を算出した。兎3羽のBioavailabilityの平均値を表2に示す。

【0036】

〔比較例2〕

下記の成分を含んでなる5-カルボキシフルオレセイン粘膜投与用組成物を調製した。

【0037】

(組成物 19)

5-カルボキシフルオレセイン 0.1 % w/w

結晶セルロースカルメロースナトリウム 1.7 % w/w

Polysorbate 80 0.1 % w/w

塩化ベンザルコニウム 0.03 % w/w

グルコース 5 % w/w

浸透圧 290 mOsm

(組成物20)

5-カルボキシフルオレセイン 0.1 % w/w

結晶セルロースカルメロースナトリウム 1.7 % w/w

Polysorbate 80 0.1 % w/w

塩化ベンザルコニウム 0.03 % w/w

グルコース 67 % w/w

浸透圧 4000 mOsm

(組成物21)

カルボキシフルオレセイン 0.1 % w/w

カルボキシメチルセルロースナトリウム 0.2 % w/w

Polysorbate 80 0.1 % w/w

塩化ベンザルコニウム 0.03 % w/w

浸透圧 6 mOsm

(組成物22)

カルボキシフルオレセイン 0.1 % w/w

カルボキシメチルセルロースナトリウム 0.2 % w/w

Polysorbate 80 0.1 % w/w

塩化ベンザルコニウム 0.03 % w/w

グルコース 0.4 % w/w

浸透圧 30 mOsm

【0038】

組成物19-22の鼻粘膜投与用組成物100mlを兎 (Japanese White, オス, 体重約3kg) に市販懸濁液剤用投与器で片側鼻腔に噴霧した。投与5, 10, 15, 30, 60, 120分後に耳静脈より約0.5ml採血し血漿中5-カルボキシフルオレセイン濃度をHPLCで定量した。噴霧120分後までの時間-濃度曲線よりAUC<sub>0-120min</sub>を求め静注に対するBioavailability(B.A.)を算出した。兎3羽のBioavailabilityの平均値を

表2に示す。

【0039】

〔実施例3〕

下記の成分を含んでなるサケカルシトニン粘膜投与用組成物を調製した。

【0040】

(組成物23)

サケカルシトニン 0.008 % w/w

結晶セルロースカルメロースナトリウム 1.7 % w/w

Polysorbate 80 0.1 % w/w

塩化ベンザルコニウム 0.03 % w/w

浸透圧 10 mOsm

(組成物24)

サケカルシトニン 0.008 % w/w

結晶セルロースカルメロースナトリウム 1.7 % w/w

Polysorbate 80 0.1 % w/w

塩化ベンザルコニウム 0.03 % w/w

グルコース 0.4 % w/w

浸透圧 30 mOsm

【0041】

組成物23-24の鼻粘膜投与用組成物100mlを兎 (Japanese White, オス, 体重約 3kg) に市販懸濁液剤用投与器で片側鼻腔に噴霧した。投与5, 15, 30, 60分後に耳静脈より約5ml採血し血漿中サケカルシトニン濃度をRIAにて定量した。噴霧60分後までの時間-濃度曲線よりAUC<sub>0-60min</sub>を求め静注に対するBioavailability (B.A.)を算出した。兎3羽Bioavailabilityの平均値を表3に示す。

【0042】

〔比較例3〕

下記の成分を含んでなるサケカルシトニン粘膜投与用組成物を調製した。

【0043】

(組成物25)

サケカルシトニン 0.008 % w/w

結晶セルロースカルメロースナトリウム 1.7 % w/w

Polysorbate 80 0.1 % w/w

塩化ベンザルコニウム 0.03 % w/w

グルコース 5 % w/w

浸透圧 290 mOsm

(組成物26)

サケカルシトニン 0.008 % w/w

結晶セルロースカルメロースナトリウム 1.7 % w/w

Polysorbate 80 0.1 % w/w

塩化ベンザルコニウム 0.03 % w/w

グルコース 67 % w/w

浸透圧 4000 mOsm

(組成物27)

サケカルシトニン 0.008 % w/w

カルボキシメチルセルロースナトリウム 0.2 % w/w

Polysorbate 80 0.1 % w/w

塩化ベンザルコニウム 0.03 % w/w

浸透圧 10 mOsm

(組成物28)

サケカルシトニン 0.008 % w/w

カルボキシメチルセルロースナトリウム 0.2 % w/w

Polysorbate 80 0.1 % w/w

塩化ベンザルコニウム 0.03 % w/w

グルコース 0.4 % w/w

浸透圧 30 mOsm

【0044】

組成物25-28の鼻粘膜投与用組成物100mlを兎 (Japanese White, オス, 体重約 2.5kg) に市販懸濁液剤用投与器で片側鼻腔に噴霧した。投与5, 15, 30, 60分後

に耳静脈より約5ml採血し血漿中サケカルシトニン濃度をRIAにて定量した。噴霧60分後までの時間-濃度曲線よりAUC<sub>0-60min</sub>を求め静注に対するBioavailability (B.A.)を算出した。兎3羽のBioavailabilityの平均値を表3に示す。

【0045】

【表1】

表1

	実施例1									
製剤	組成物1	組成物2	組成物3	組成物4	組成物5	組成物6	組成物7	組成物8	組成物9	組成物10
B.A. (%)	63	47	16	13	29	10	9	22	37	53

【0046】

【表2】

表1のつづき1

	比較例1					
製剤	組成物11	組成物12	組成物13	組成物14	組成物15	組成物16
B.A. (%)	7	7	4	7	5	5

【0047】

【表3】

表2

	実施例2		比較例2			
製剤	組成物17	組成物18	組成物19	組成物20	組成物21	組成物22
B.A. (%)	52	47	5	3	7	3

【0048】

【表4】

表3

	実施例3		比較例3			
製剤	組成物23	組成物24	組成物25	組成物26	組成物27	組成物28
B.A. (%)	39	35	3	2	5	5

【0049】

# 表の説明

モデル薬物が脂溶性低分子物質のフルオレセインの場合、製剤の浸透圧が5 mOsmと低張の浸透圧の製剤を鼻粘膜に噴霧された兎の血漿中フルオレセインの濃度は、製剤の浸透圧が290 mOsm, 340 mOsmとほぼ等張の浸透圧の製剤、あるいは40

00 mOsmと高張の浸透圧の製剤を噴霧された兎の血漿中濃度に比し著しく高く、表1にみるとおり生物学的利用率は8-15倍に増大している。

【0050】

生物学的利用率は浸透圧の増加に伴い減少し、30 mOsmで5 mOsmの3/4倍となり、さらに高い72 mOsmで大きく減少するが、128 mOsmでも290 mOsm以上の製剤のほぼ倍の生物学的利用率を示している。

【0051】

また、低張で浸透圧が同じであっても、グルコースのような水溶性の糖類より塩化ナトリウムのような塩類の方が生物学的利用率は高いことが示されている。

【0052】

また、水不溶性あるいは水難溶性物質の濃度が少なくとも約1.5%程度までは濃度が高いほど生物学的利用率は高いことが示されている。

【0053】

さらに、低張の浸透圧の製剤であっても、微結晶セルロースのような水不溶性物質あるいは水難溶性物質を含まない場合では、等張あるいは高張の浸透圧の製剤に比して血漿中濃度は殆ど変わらなかった。

【0054】

この結果から、製剤の浸透圧が等張より低いことによる、水難溶性低分子薬物の粘膜での血中移行性に及ぼす効果は、水不溶性物質あるいは水難溶性物質を含むことによってはじめて顕著にあらわれることが示され、本発明の粘膜投与用水性医薬品組成物の効果が示された。

【0055】

モデル薬物が水溶性低分子物質の5-カルボキシフルオレセインの場合、製剤の浸透圧が6 mOsmと低張の浸透圧の製剤を鼻粘膜に噴霧された兎の血漿中5-カルボキシフルオレセインの濃度は、製剤の浸透圧が290 mOsmと等張の浸透圧の製剤、あるいは4000 mOsmと高張の浸透圧の製剤を噴霧された兎の血漿中濃度に比し著しく高く、表2にみるとおり生物学的利用率は9-17倍に増大している。

【0056】

また、低張の浸透圧の製剤であっても、微結晶セルロースのような水不溶性物

質あるいは水難溶性物質を含まない場合では、等張あるいは高張の浸透圧の製剤に比して血漿中濃度は殆ど変わらなかった。

【0057】

この結果から、製剤の浸透圧が等張より低いことによる、水溶性低分子薬物の粘膜での血中移行性に及ぼす効果は、水不溶性物質あるいは水難溶性物質を含むことによってはじめて顕著にあらわれることが示され、本発明の粘膜投与用水性医薬品組成物の効果が示された。

【0058】

薬物が水溶性高分子物質であるサケカルシトニンの場合、製剤の浸透圧が10 mOsmと低張の浸透圧の製剤を鼻粘膜に噴霧された兎の血漿中サケカルシトニンの濃度は、製剤の浸透圧が290 mOsm, 340 mOsmとほぼ等張の浸透圧の製剤、あるいは4000 mOsmと高張の浸透圧の製剤を噴霧された兎の血漿中濃度に比し著しく高く、表3にみるとおり生物学的利用率は13-19倍に増大している。

【0059】

また、低張の浸透圧の製剤であっても、微結晶セルロースのような水不溶性物質あるいは水難溶性物質を含まない場合では、等張あるいは高張の浸透圧の製剤に比して血漿中濃度は殆ど変わらなかった。

【0060】

この結果から、製剤の浸透圧が等張より低いことによる、水溶性高分子薬物の粘膜での血中移行性に及ぼす効果は、水不溶性物質あるいは水難溶性物質を含むことによってはじめて顕著にあらわれることが示され、本発明の粘膜投与用水性医薬品組成物の効果が示された。

【書類名】 要約書

【要約】

【課題】 水不溶性あるいは水難溶性物質と薬物を含んでなり浸透圧が等張すなわち290mOsmより低い、従来の粘膜投与用医薬品組成物より粘膜での血中移行性が著しく高い、粘膜投与用医薬品組成物を提供する。

【解決手段】 1種以上の水不溶性物質および／または水難溶性物質、1種以上の薬物を含んでなり浸透圧が290mOsm未満であることを特徴とする粘膜投与用医薬品組成物。

【選択図】 なし



【書類名】  
【訂正書類】

職権訂正データ  
特許願

<認定情報・付加情報>

【特許出願人】

【識別番号】

000003001

【住所又は居所】

大阪府大阪市中央区南本町1丁目6番7号

【氏名又は名称】

帝人株式会社

【代理人】

申請人

【識別番号】

100077263

【住所又は居所】

東京都千代田区内幸町2-1-1 飯野ビル 帝人

株式会社内

【氏名又は名称】

前田 純博

特平10-110887

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号 [000003001]

1. 変更年月日	1990年 8月28日
[変更理由]	新規登録
住 所	大阪府大阪市中央区南本町1丁目6番7号
氏 名	帝人株式会社